
Synthèse

L'alcool est un nutriment non indispensable. Les conséquences de sa consommation sur l'organisme varient selon l'importance et les modalités d'usage (excessif ou non, aigu ou chronique) et dépendent de nombreux facteurs environnementaux et individuels. Elles ne seront pas recherchées de la même manière chez l'adolescent, le jeune adulte ou la personne plus âgée.

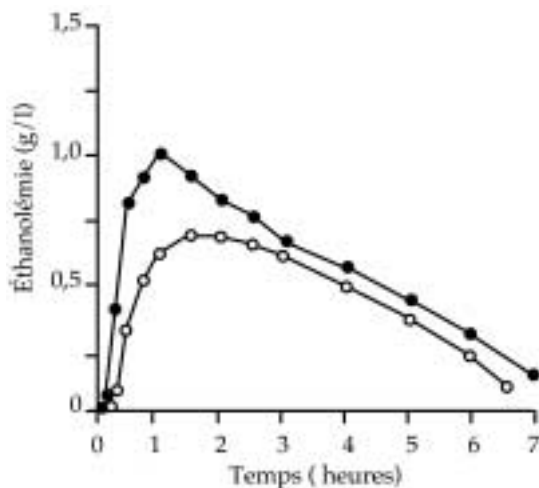
Dans la mesure où aucune étude d'intervention n'est envisageable pour examiner les effets de l'alcool à long terme, seules des études épidémiologiques prospectives menées dans des populations représentatives permettent d'obtenir des informations. La fiabilité des résultats des études dépend largement de la précision des renseignements recueillis sur la consommation d'alcool. Ces indications sont issues de la déclaration des personnes ou d'un informant, car il n'existe pas encore de marqueur biologique reflétant la consommation réelle d'alcool.

La définition d'une unité de consommation varie d'une région du monde à une autre, mais il est généralement admis qu'un verre de bière (250-300 ml), un verre de vin (150 ml) et une mesure de spiritueux (30-50 ml) contiennent une quantité voisine d'alcool, en moyenne 10 g d'éthanol pur. La consommation est rapportée le plus souvent « par jour » ou « par semaine ».

La majorité des études ont été conduites sur des populations anglo-saxonnes dont la consommation moyenne d'alcool semble relativement faible en comparaison de celle observée dans les pays latins. Dans les enquêtes menées en Italie et en France, ce sont les « petits » buveurs ou les buveurs occasionnels qui servent de référence, et non les sujets abstinents qui sont plus difficiles à trouver. Par ailleurs, le mode de consommation est différent selon les pays considérés : consommation régulière dans les pays latins et majoritairement en fin de semaine dans les pays anglo-saxons. Le fait qu'un type de boisson (vin, bière ou spiritueux) pourrait être plus « à risque » ou plus « protecteur » que les autres reste toujours une question débattue. Toutefois, lorsque que les résultats des études menées sur des populations consommant de manière habituelle des boissons différentes rapportent des résultats similaires, une forte probabilité existe que le facteur en jeu soit bien l'éthanol. Cependant, pour ne pas attribuer à l'éthanol un effet provenant d'autres facteurs, il faut, sur le plan statistique, ajuster sur les facteurs dits de « confusion ». Cet ajustement est donc un élément important à prendre en considération dans les études. De plus, il peut exister une interaction entre certains facteurs qu'il est nécessaire d'identifier.

La grande majorité de l'alcool ingéré pénètre dans la circulation sanguine

L'éthanol est une petite molécule ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) absorbée par simple diffusion. Lente au niveau gastrique, cette absorption s'effectue essentiellement (70 % à 80 %) au niveau de l'intestin (duodénum et jéjunum). L'ingestion de nourriture ralentit la vidange gastrique en entraînant la fermeture du verrou pylorique et en réduisant la motricité gastrique, en particulier au niveau antral ; en prolongeant le temps de séjour de l'éthanol dans l'estomac, elle modifie donc la cinétique d'absorption de l'éthanol. La concentration plasmatique (dans le sang) en éthanol est maximale en 45 minutes si le sujet est à jeun et en 90 minutes lorsque l'alcool est ingéré au cours d'un repas. Dans ce cas, le pic plus tardif est également moins élevé : la quantité d'alcool qui atteint la circulation générale est donc plus faible. Les alcools forts, c'est-à-dire de concentration supérieure à 20 %, entraînent un spasme pylorique qui retarde la vidange gastrique et ralentit l'absorption.



Pharmacocinétique d'absorption de l'éthanol à jeûn ou après un repas (d'après Lands, 1998)

Valeurs obtenues chez un homme ayant consommé 0,80 g d'alcool/kg de poids corporel avant (●) ou après (○) le petit déjeuner

La distribution de l'éthanol après absorption se fait en quelques minutes (la demi-vie de distribution est de 7 à 8 minutes) vers les organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie. Les concentrations s'y équilibrent très rapidement avec les concentrations sanguines. L'éthanol est solubilisé dans l'eau libre corporelle sans liaison aux protéines plasmatiques ; sa solubilité dans les graisses et les os est négligeable. Les proportions respectives de la masse maigre (dans laquelle se répartit l'éthanol) par rapport à la masse grasse

déterminent le volume de distribution de l'éthanol. Ce volume est en moyenne de 0,50 l/kg chez la femme et 0,65 l/kg chez l'homme. L'éthanol franchit facilement la barrière placentaire et les concentrations dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont proches des concentrations plasmatiques de la mère.

L'éthanol est éliminé selon deux mécanismes : il est excrété tel quel ou métabolisé par oxydation en acétaldéhyde puis en acétate. L'élimination sous forme inchangée s'effectue par l'air expiré, les urines et la sueur. La contribution de ces différentes voies est variable suivant les concentrations plasmatiques, et les clairances sont faibles. C'est sur l'élimination pulmonaire que repose l'estimation de l'éthanolémie à partir des concentrations dans l'air expiré. Environ 3 % à 5 % de la quantité totale absorbée seraient éliminés sous forme non modifiée par le rein. L'éthanol est excrété dans le lait maternel à des concentrations environ 10 % plus élevées que les concentrations plasmatiques, ceci étant dû à la teneur en eau supérieure du lait.

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie, mais d'autres tissus peuvent participer à son oxydation. L'éthanol subit un effet dit de « premier passage », c'est-à-dire qu'une fraction est métabolisée avant d'atteindre la circulation générale. Ce premier métabolisme intervient au niveau de la muqueuse digestive et du foie. L'effet de premier passage concernerait au maximum 20 % de la dose d'éthanol ingérée. Plus de 80 % de l'alcool ingéré pénètrent donc dans la circulation générale sous forme d'éthanol et sont ensuite métabolisés au niveau hépatique.

L'élimination de l'éthanol pour des concentrations supérieures à 0,50 g/l peut être assimilée à une droite dont la pente est d'environ 0,15 g/l/h, avec d'importantes variations inter- et intra-individuelles. Cependant, la cinétique est en réalité plus complexe et peut être modélisée par l'équation de Michaelis-Menten.

La pharmacocinétique de l'éthanol présentent des différences entre l'homme et la femme. Compte tenu d'une masse grasse plus importante chez la femme, le volume de distribution de l'éthanol dans la masse maigre est plus faible (0,50 g/l/kg) et entraîne une éthanolémie plus élevée pour une même quantité ingérée. Des travaux récents évoquent également chez la femme une activité moindre d'une isoenzyme (γ -ADH) impliquée dans le métabolisme gastrique de l'éthanol (effet de premier passage). En conséquence, ce métabolisme est diminué pour des boissons contenant 10 % ou 40 % d'éthanol (et non pour les boissons contenant 5 % d'éthanol). La pharmacocinétique varie aussi avec l'âge puisque la répartition entre masse grasse et masse maigre évolue au cours du temps chez l'homme et la femme : entre 25 et 60 ans, la masse grasse double chez l'homme et augmente de 50 % chez la femme.

Certains médicaments modifient la pharmacocinétique de l'éthanol. Ainsi, les molécules accélérant la vidange gastrique (antinauséux, médicaments du mal des transports) avancent la survenue du pic d'éthanolémie, alors que les médicaments qui ralentissent l'ouverture du pylore (anticholinergiques) la retardent. Le traitement des ulcères gastriques peut faire appel à des inhibiteurs des récepteurs H₂ de l'histamine (anti-H₂), qui sont susceptibles d'inhiber l'ADH de la paroi gastrique et ainsi de diminuer l'effet de premier passage. Les conséquences de cette inhibition de l'ADH restent controversées *in vivo*.

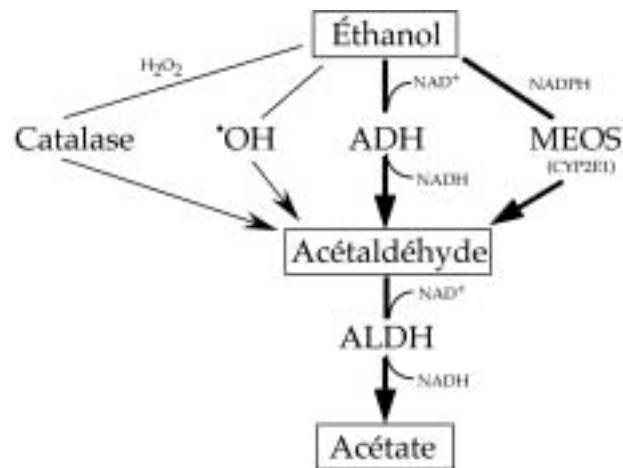
De la même façon que des médicaments peuvent modifier la pharmacocinétique de l'éthanol, l'éthanol peut interagir sur la pharmacocinétique des médicaments. Les interactions les plus significatives se produisent au niveau du métabolisme hépatique. Ainsi, le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), dont la synthèse est induite par l'éthanol, métabolise également certains médicaments comme le paracétamol, médicament antalgique et antipyrétique largement prescrit et autoprescrit, dont le métabolite est hépatotoxique. En situation normale, ce métabolite est détoxifié par conjugaison au glutathion. Lorsque le CYP2E1 est induit, la production du métabolite toxique augmente et les capacités de détoxification du glutathion peuvent être débordées. En cas d'alcoolisation chronique, une hépatite grave, entraînant le décès dans 20 % des cas, peut survenir pour des doses de paracétamol à peine supratherapeutiques.

Le métabolisme de l'éthanol est essentiellement hépatique

L'essentiel de l'éthanol ingéré est oxydé au niveau du foie en acétaldéhyde puis en acétate. Les voies du métabolisme les mieux établies sont celles de l'alcool-déshydrogénase (ADH) et du système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) qui fait intervenir le CYP2E1. Les voies de la catalase (qui nécessite la présence de peroxyde d'hydrogène) et des radicaux libres (oxydation de l'éthanol par le radical hydroxyle •OH) sont mineures. L'acétaldéhyde est oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). L'acétate est libéré en grande partie dans la circulation générale et oxydé en CO₂ et H₂O dans les tissus extra-hépatiques.

L'ADH est une enzyme cytosolique NAD-dépendante qui joue un rôle prépondérant dans le métabolisme de l'éthanol. Elle appartient à une famille polygénique dans laquelle on peut identifier 7 gènes (*ADH1* à *ADH7*) avec des loci polymorphiques pour l'*ADH2* et l'*ADH3*. Les gènes de l'ADH codent pour des sous-unités différentes qui sont associées deux par deux pour former des isoenzymes, réparties dans 5 classes selon leurs propriétés enzymatiques et leurs similarités de séquence.

Les isoenzymes de la classe I (sous-unités α , β , γ) sont très abondantes dans le foie et ont une forte affinité pour l'éthanol (K_m 0,002 à 0,200 g/l pour les allèles communs). Elles jouent, avec les ADH de la classe II, un rôle très



Métabolisme hépatique de l'éthanol

important dans le métabolisme de l'alcool. La régulation de l'ADH a été étudiée chez l'animal : le jeûne, un régime hypocalorique ou une carence en zinc diminuent son activité, tandis que les corticoïdes, l'hypophysectomie, la thyroïdectomie, l'orchidectomie, le glucagon et les hormones de croissance l'augmentent. Enfin, l'activité de l'ADH est diminuée chez les consommateurs excessifs d'alcool et augmente après sevrage.

Classification des ADH

Classe	Gène	Allèle	Sous-unité	Km ^{éthanol} [mM(g/l)]		Vmax (min ⁻¹)	Localisation tissulaire
I	<i>ADH1</i>	<i>ADH1</i>	α	4,4	0,2	23	Foie
	<i>ADH2</i>	<i>ADH2*1</i>	β1	0,05	0,002	9	Foie, poumons
	<i>ADH3</i>	<i>ADH2*2</i>	β2	0,94	0,04	340	Foie, estomac
			β3	34	1,56	320	
			γ1	1	0,05	88	
			γ2	0,63	0,029	35	
II	<i>ADH4</i>	<i>ADH4</i>	π	34	1,56	20	Foie
III	<i>ADH5</i>	<i>ADH5</i>	χ	1 000	46		Tous tissus (dont cerveau)
IV	<i>ADH7</i>	<i>ADH7</i>	σ,μ	37	1,7	1 510	Œsophage, estomac
V	<i>ADH6</i>	<i>ADH6</i>	Non identifiée	?	?	?	Foie

Les constantes cinétiques sont données pour des dimères. Km (constante de Michaelis) représente la concentration d'éthanol pour laquelle l'enzyme fonctionne à la moitié de sa vitesse maximale. Vmax représente la vitesse maximale de l'activité enzymatique et est exprimée en mole de substrat métabolisée par minute et par mole d'enzyme. Les enzymes travaillent à leur vitesse maximale pour des concentrations d'environ 10 à 20 Km.

La consommation chronique d'alcool et la consommation de fortes doses (alcoolémie supérieure à 0,5 g/l) font intervenir le CYP2E1 qui appartient à la

superfamille des P450. C'est une enzyme majoritairement hépatique, NADPH-dépendante. Sa grande particularité est d'être inductible par l'alcool, mais sa demi-vie est très courte (7 à 37 h). Responsable d'environ 10 % du métabolisme de l'éthanol à l'état non induit, son activité est multipliée par 5 à 10 chez les consommateurs excessifs d'alcool, la vitesse d'élimination de l'éthanol étant alors augmentée de 10 % à 20 %.

L'acétaldéhyde est oxydé en acétate par l'ALDH, enzyme NAD-dépendante qui appartient à une superfamille comprenant 16 gènes chez l'homme. Deux isoenzymes, l'ALDH1 et l'ALDH2, sont impliquées dans le métabolisme de l'alcool : l'ALDH1, cytosolique, possède des variants responsables de différences de sensibilité individuelle à l'éthanol, mais la base moléculaire de ces différences n'est pas élucidée. L'ALDH2, mitochondriale, a une affinité pour l'acétaldéhyde beaucoup plus forte que l'ALDH1 et est responsable de la majeure partie de l'oxydation de l'acétaldéhyde en acétate. Un polymorphisme génétique donnant lieu à une enzyme totalement inactive a été décrit chez les Asiatiques pour l'ALDH mitochondriale. La consommation excessive d'alcool diminue l'activité de l'ALDH chez l'homme.

Dans le foie, la principale conséquence de l'oxydation de l'éthanol est l'augmentation du rapport NADH/NAD^+ qui entraîne une perturbation du métabolisme des glucides et des lipides. La stéatose qui se développe chez les consommateurs excessifs d'alcool en est un exemple : l'élévation du rapport NADH/NAD^+ inhibe la β -oxydation des acides gras et favorise l'accumulation des triglycérides dans le foie. L'acétaldéhyde, métabolite très toxique pour le foie car très réactif, est capable de former des adduits aux molécules environnantes (enzymes et autres protéines...). Ceci modifie leurs propriétés et peut les rendre d'une part inaptés à jouer leur rôle, d'autre part antigéniques. Ces conséquences sont cependant limitées par le maintien de concentrations très basses en acétaldéhyde métabolisé en acétate par l'ALDH. L'induction du CYP2E1 par l'éthanol entraîne une augmentation de la production de radicaux libres qui seraient impliqués dans la genèse de l'hépatopathie. Les radicaux libres, à l'origine de la peroxydation lipidique, participent ainsi à la désorganisation architecturale des membranes cellulaires. Le CYP2E1 peut également activer certains xénobiotiques (solvants organiques, paracétamol...) en agents hépatotoxiques et certains procarcinogènes (nitrosamines...) en carcinogènes, expliquant ainsi l'hépatotoxicité de certains xénobiotiques ou le développement de certains cancers chez les consommateurs excessifs d'alcool.

Le foie est l'une des cibles principales des effets de l'alcool

Près de 9 000 (8 863) décès par cirrhose alcoolique ont été recensés en France en 1998 : ce chiffre est stable depuis les années quatre-vingt-dix, après une franche diminution à partir des années soixante-dix. La moitié des décès

surviennent entre 45 et 64 ans. Le *sex ratio* proche de 3 hommes pour 1 femme en 1998 est à comparer au *sex ratio* des buveurs excessifs, estimé à environ 4 hommes pour 1 femme ; les données de mortalité confirment donc la plus grande sévérité de la maladie chez les femmes. Il existe enfin une franche disparité géographique, avec un gradient de mortalité par cirrhose décroissant du nord vers le sud, le taux de mortalité étant 3 fois supérieur chez les hommes et près de 5 fois chez les femmes dans le Nord-Pas-de-Calais que dans la région Midi-Pyrénées.

Les maladies hépatiques provoquées par la consommation excessive d'alcool (stéatose, hépatite alcoolique, cirrhose) peuvent exister isolément ou être associées. Leur diagnostic est difficile. En effet la clinique, hormis pour la cirrhose et l'hépatite alcoolique sévère, est peu informative. La biologie est quant à elle très souvent perturbée, mais sa contribution au diagnostic ne peut s'opérer que sur un mode binaire (atteinte/non atteinte hépatique) sans fournir d'information fiable sur le type de lésions. Seule l'analyse histologique du foie permet de porter un diagnostic précis : elle impose de pratiquer une biopsie hépatique (ponction par voie intercostale sous anesthésie locale) nécessitant une hospitalisation. Malgré son intérêt essentiel dans le diagnostic des maladies alcooliques du foie, l'histologie est encore peu pratiquée, même chez les consommateurs excessifs hospitalisés.

L'absence de précision diagnostique a pour conséquence une méconnaissance de la prévalence réelle des maladies alcooliques du foie et de leur histoire naturelle. Une étude française effectuée dans un groupe de plus de 2 000 consommateurs excessifs hospitalisés avec une altération du bilan biologique hépatique a montré que 34 % d'entre eux avaient une cirrhose alcoolique, 46 % une stéatose associée ou non à une fibrose, 9 % une hépatite alcoolique aiguë et 11 % un foie normal. L'analyse de l'ensemble des données de la littérature permet d'estimer à environ 20 % la fréquence de la cirrhose chez les consommateurs excessifs d'alcool hospitalisés. Certains facteurs favorisent le développement d'une cirrhose alcoolique : les femmes montrent une sensibilité élevée à l'hépatotoxicité de l'alcool ; une stéatose sévère, concernant plus de la moitié des hépatocytes, multiplie le risque d'évolution vers la cirrhose par 7. L'existence d'une hépatite alcoolique aiguë et la présence d'une fibrose autour des veines centrolobulaires sont également des facteurs favorisants. Bien qu'invasive, l'histologie constitue dans ces derniers cas un outil précieux pour le diagnostic et le pronostic.

Le seuil de consommation au-delà duquel le risque de cirrhose alcoolique devient important (risque multiplié par un facteur 3 à 4) est difficile à fixer. À la lecture des travaux publiés, on peut estimer que, chez un individu indemne de tout autre facteur de risque, ce seuil doit se situer autour de 30 g d'alcool par jour (3 verres) chez la femme et 50 g d'alcool (5 verres) chez l'homme, pendant une durée d'au moins 10 ans chez les femmes et d'au moins 15 ans chez les hommes. L'influence des modalités de consommation (quotidienne *versus* aiguë de fin de semaine, consommation à jeun *versus* au cours des repas) sur le

risque de maladie alcoolique du foie et de cirrhose reste à préciser. Les données actuelles ne permettent pas non plus d'attribuer à un type de boisson un risque moindre de maladies alcooliques du foie. La malnutrition, tout comme le surpoids, semblent être des facteurs de risque de maladies alcooliques du foie.

La consommation d'alcool est un facteur de gravité d'évolution des infections virales chroniques (hépatites B et C) en augmentant le taux et/ou la vitesse de constitution de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. La prévalence des marqueurs sériques de l'hépatite B, qui est fortement associée au développement du cancer du foie, est 3 à 5 fois plus élevée chez les consommateurs excessifs d'alcool hospitalisés qu'en population générale, et encore plus en cas de cancer du foie associé. La fréquence de contamination par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les consommateurs excessifs d'alcool et le risque potentiel d'infections actives et de cancer du foie ont entraîné la mise en place d'essais de vaccination des consommateurs excessifs d'alcool contre le VHB. Le taux de réponse vaccinale dans cette population est correct, à l'exception des cirrhotiques chez lesquels il n'est que d'environ 50 %. Cependant, les titres en anticorps anti-HBs étant faibles, il est probable que le schéma vaccinal pratiqué est inadapté aux consommateurs excessifs d'alcool.

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est également fréquente chez les consommateurs excessifs d'alcool, avec environ 10 % de sujets séropositifs, et jusqu'à 50 % chez ceux ayant un cancer du foie. L'origine de l'infection est le plus souvent une toxicomanie intraveineuse ancienne, la consommation d'alcool venant se substituer à celle de l'héroïne. L'ensemble des résultats publiés confirment le rôle particulièrement nocif de l'alcool dans la survenue d'une cirrhose liée au VHC : dans une enquête menée en France chez des patients ayant une infection chronique par le VHC, la fréquence de la cirrhose était de 40 % chez ceux ayant une consommation excessive d'alcool contre 20 % chez les buveurs modérés. En conséquence, les hépatologues recommandent aux patients infectés par le VHC d'avoir une consommation d'alcool extrêmement réduite, voire nulle.

Les maladies hépatiques dues à l'alcool sont des pathologies graves puisque, lorsque la cirrhose est constituée et/ou en cas d'hépatite alcoolique sévère, la survie à 5 ans varie de 20 % à 60 %. Le traitement repose sur le tripode ABC, pour *abstinence*, *bed rest* (repos), *calories*. Aujourd'hui, les médicaments n'ont qu'une place marginale ; seuls les corticoïdes ont fait la preuve de leur intérêt en cas d'hépatite alcoolique aiguë sévère, améliorant le taux de survie de 20 %. Enfin, la transplantation hépatique reste l'ultime recours en cas de cirrhose sévère. Entre 1988 et 1997, 3 335 transplantations pour cirrhose alcoolique ont été réalisées en Europe : la cirrhose alcoolique représente un peu plus d'un quart des indications de la transplantation. La survie des patients cirrhotiques alcooliques transplantés est similaire à celle observée pour les cirrhoses virales (70 % de survie à 3 ans) et la reprise, le plus souvent modérée, de la consommation d'alcool après transplantation est observée chez environ 15 % à 40 % des sujets, sans qu'une incidence sur la survie du greffon ait pu

être observée. Actuellement, la transplantation est proposée à tout patient alcoolique ayant une cirrhose grave, dont la sévérité ne s'est pas atténuée après 6 mois de sevrage complet.

Le stress oxydant est l'un des mécanismes essentiels de l'hépatotoxicité de l'éthanol

De nombreux progrès ont été récemment réalisés dans la compréhension des mécanismes impliqués dans les hépatopathies alcooliques. L'alcoolisation détermine au cours du temps des atteintes hépatiques allant de la stéatose, l'hépatite, l'hypoxie, la nécrose, la fibrose à la cirrhose. Les recherches actuelles tentent de préciser les principales étapes dans l'évolution de la pathologie et de préciser les cibles thérapeutiques. Les produits du métabolisme de l'éthanol (NADH, acétaldéhyde), les radicaux libres dérivés de l'oxygène et les cytokines représentent les facteurs étiologiques importants.

L'existence d'un stress oxydant au niveau hépatique, traduite notamment par une exacerbation de la lipoperoxydation, est couramment décelée dans diverses conditions d'alcoolisation expérimentale ou humaine. L'hyperproduction de radicaux libres prooxydants est pour une large part à l'origine de ce stress oxydant. L'administration expérimentale d'éthanol provoque une augmentation de la formation de dérivés réduits de l'oxygène (anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$, peroxyde d'hydrogène H_2O_2) au niveau du foie par différents systèmes enzymatiques parmi lesquels l'isoenzyme CYP2E1 semble jouer un rôle prépondérant. La biosynthèse d'espèces radicalaires agressives telles que le radical hydroxyle ($\bullet OH$) est catalysée par les métaux de transition, notamment le fer. Or de nombreuses perturbations du métabolisme du fer ont été observées après administration d'éthanol. L'augmentation du fer redox actif qui résulte, au moins en partie, d'une surcharge cellulaire en fer ou d'une libération excessive du fer à partir des protéines de stockage peut être déterminante dans l'initiation et la propagation de la lipoperoxydation.

Les cellules possèdent un ensemble de substrats et de systèmes enzymatiques qui participent à la défense antioxydante et empêchent les radicaux libres prooxydants d'altérer les constituants cellulaires. Or une diminution de la défense antioxydante, représentée par la baisse des activités de la superoxyde dismutase (SOD, Cu-Zn), de la glutathion peroxydase et des substrats tels que la vitamine E et le glutathion a souvent été décrite au cours de l'alcoolisation.

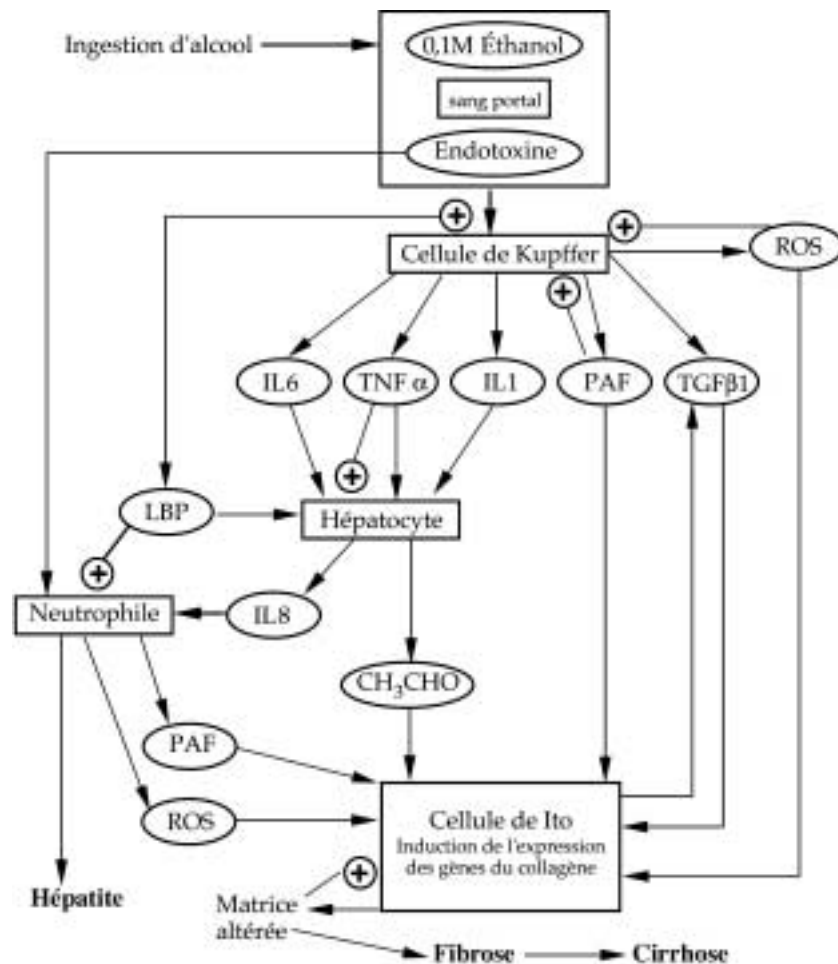
L'étude expérimentale du rôle du stress oxydant dans l'hépatotoxicité de l'éthanol a bénéficié de la mise au point d'un modèle murin d'alcoolisation permettant une administration d'éthanol associée à un régime hyperlipidique. C'est le seul modèle conduisant à des lésions histologiques voisines de celles observées lors des formes sévères d'hépatopathies chez l'homme (stéatose, inflammation, fibrose et nécrose). Ces lésions sont associées à une induction

du CYP2E1 et à des stigmates d'un stress oxydant (accroissement considérable de la lipoperoxydation et altérations oxydatives des protéines). Il existe une corrélation significative entre le score pathologique (traduisant la sévérité des altérations anatomopathologiques) et les paramètres du stress oxydant. De plus, l'alimentation enrichie en acides gras polyinsaturés et en fer stimule la lipoperoxydation et aggrave les atteintes hépatiques. Ces résultats suggèrent l'existence d'une relation causale entre le stress oxydant et le développement des alcoolopathies.

Les cytokines pro-inflammatoires interviennent dans la pathogénie des lésions alcooliques du foie

De nombreux travaux expérimentaux ont démontré le rôle prépondérant des cytokines dans la nécrose hépatique, les lésions endothéliales, la transformation myofibroblastique des cellules étoilées du foie (cellules de Ito), le recrutement tissulaire des polynucléaires neutrophiles et enfin l'activation des cellules de Kupffer. Quatre raisons essentielles ont motivé l'étude des cytokines au cours de la maladie alcoolique du foie : certaines cytokines seraient directement responsables de lésions hépatocytaires et des manifestations clinico-biologiques observées au cours de l'hépatite alcoolique aiguë ; l'activation, le recrutement et la migration des neutrophiles circulants dans le foie requièrent l'intervention de cytokines ; l'endotoxémie, fréquemment décelée chez les consommateurs excessifs, est associée dans de nombreuses pathologies à une sécrétion de cytokines ; enfin, et surtout, certaines cytokines pourraient être une cible thérapeutique privilégiée chez les malades atteints d'hépatopathies alcooliques.

Dans la maladie alcoolique du foie, l'activation des cellules de Kupffer influence de façon essentielle l'évolution des atteintes hépatiques ; en effet, un faisceau d'arguments plaide en faveur du rôle des cytokines libérées par les cellules de Kupffer dans le processus de l'inflammation, de l'apoptose, de la nécrose et de la fibrose. Cette activation résulte de l'action de différents composés et en particulier de celle de l'endotoxine d'origine intestinale (lipopolysaccharide ou LPS, constituant de l'enveloppe externe des bactéries Gram négatif) présente dans la veine porte à la suite d'une translocation bactérienne. Les cellules de Kupffer activées par l'endotoxine synthétisent et libèrent de nombreuses cytotoxines parmi lesquelles figurent le TNF α (*tumor necrosis factor α*), l'IL1 (interleukine 1), l'IL6 et le TGF β (*transforming growth factor β*) ainsi que des radicaux libres dérivés de l'oxygène et le PAF (*platelet activating factor*) acétylé. Cette production initie une cascade de réactions impliquant les divers types de cellules situées dans le foie (monocytes, neutrophiles, cellules de Ito, et cellules endothéliales) et aboutit surtout à l'autoactivation des cellules de Kupffer qui entretient le cycle de l'inflammation.



Cytokines impliquées dans les hépatopathies alcooliques (d'après Lands, 1995)

ROS : espèces réactives de l'oxygène ; CH₃-CHO : acétaldéhyde ; IL (1,6) : interleukine ; TNF : tumor necrosis factor ; PAF : platelet activating factor ; TGF : transforming growth factor ; LBP : lipopolysaccharide binding protein

De nombreux faits expérimentaux ont confirmé le rôle de l'endotoxine dans la genèse des lésions hépatiques liées à l'alcool. L'endotoxémie est détectée fréquemment chez les patients consommateurs excessifs ayant des lésions histologiques du foie. La perméabilité intestinale au LPS est augmentée chez ces patients, en particulier dans le groupe ayant des lésions hépatiques, et chez les rats à partir de la quatrième semaine de traitement par l'alcool. L'administration aiguë d'alcool induit une augmentation de la concentration d'endotoxine dans la veine porte. Le traitement par antibiotiques ou l'ingestion de

lactobacilles réduisent le passage d'endotoxine dans la circulation splanchnique, ainsi que les lésions histologiques et l'activation des cellules de Kupffer. Il existe par ailleurs un effet synergique entre l'alcool et l'endotoxine.

Certaines cytokines libérées par les cellules de Kupffer, dont le TGF β , exercent des effets fibrogéniques en agissant sur les cellules de Ito périsinusoïdales. L'activation de ces dernières s'accompagne de leur transformation en myofibroblastes, qui expriment à leur surface les récepteurs du PDGF (*platelet derived growth factor*) dont l'activation favorise la prolifération cellulaire. De plus le TGF β stimule sa propre synthèse, ainsi que celle du procollagène et de la fibronectine. Les cellules de Ito développent donc une autoactivation progressive du processus fibrogénique. Par ailleurs, l'acétaldéhyde et les produits de la lipoperoxydation stimulent cette activité fibrogénique. La différenciation, la prolifération et l'activation des cellules de Ito participent ainsi au changement de la physiologie du foie. Une réduction de la sévérité des lésions d'inflammation et de fibrose peut être expérimentalement obtenue en administrant, au cours de l'alcoolisation, du chlorure de gadolinium, agent destructeur des cellules de Kupffer. Cette dernière observation supporte le rôle fondamental des cellules de Kupffer dans l'initiation et l'extension de la fibrose hépatique.

Dans l'activation des cellules de Kupffer interviennent également d'autres composés comme l'acétaldéhyde, les produits de la peroxydation lipidique, les cytokines inflammatoires, le facteur de transactivation NF κ B (*nuclear factor κ B*) et le fer. Il est essentiel de noter que ces facteurs d'activation se régulent mutuellement. Le facteur transcriptionnel NF κ B, stimulateur puissant des régions promotrices des gènes des cytokines inflammatoires (TNF α , IL6, IL8) et des molécules d'adhésion (ICAM-1 *intracellular cell adhesion molecule*, VCAM-1 *vascular cell adhesion molecule*, E-sélectine), est lui-même activé par le TNF α , l'acétaldéhyde, le fer et les espèces réactives de l'oxygène.

L'alcoolisation entraîne des altérations des fonctions de la mitochondrie qui augmentent sa susceptibilité aux signaux d'apoptose ou de nécrose initiés par le TNF α . Néanmoins, les effets du TNF α sur la cellule hépatique dépendent largement de la modulation des divers signaux libérés et de l'expression des facteurs de croissance dont la résultante peut être l'apoptose, la nécrose, la survie ou la prolifération cellulaire. Bien qu'un grand nombre d'études montrent que le TNF α joue un rôle pivot dans les hépatopathies alcooliques, d'autres facteurs agissent soit en synergie avec le TNF α pour exercer des effets cytotoxiques, soit atténuent ou neutralisent ses effets. Le répertoire des systèmes de protection n'est pas clairement caractérisé à l'heure actuelle. Une augmentation significative du TNF α sérique est observée, en particulier en cas de cirrhose et surtout d'hépatite alcoolique aiguë (HAA). La valeur pronostique du taux de TNF α dans les formes sévères d'HAA a été évaluée dans quatre études : un taux élevé serait prédictif du décès. Cependant, dans ces travaux, le taux de TNF α était corrélé à ceux de la bilirubine, de l'albumine et de la

créatinine, suggérant qu'il pourrait être un simple marqueur indirect de sévérité de l'HAA. La valeur pronostique indépendante du taux sérique de TNF α a été établie dans deux séries comportant un nombre restreint de malades. Le TNF α accroît l'expression des récepteurs de type β 2 intégrines CD11a/CD18 et CD11b/CD18 à la surface des leucocytes, et celle des molécules d'adhésion ICAM1 (ligand membranaire des β 2 intégrines) à la surface des hépatocytes en voie de souffrance. Au cours de la maladie alcoolique du foie, l'expression des molécules d'adhésion ICAM1 et des récepteurs de β 2 intégrines augmente. Cette stimulation participe à la migration et à l'adhésion des neutrophiles au niveau d'hépatocytes en voie de nécrose.

Les différentes propriétés de l'IL8, notamment son action chimiotactique vis-à-vis des polynucléaires neutrophiles, ont conduit à l'étude de cette cytokine au cours de la maladie alcoolique du foie. Les taux plasmatiques d'IL8 chez des malades atteints d'hépatite alcoolique aiguë sont au moins le double de ceux mesurés chez des patients atteints de cirrhose alcoolique non compliquée. Sous prednisolone, molécule utilisée dans les formes sévères d'HAA, les taux sériques moyens d'IL8 diminuent précocement.

Un défaut de sécrétion des cytokines anti-inflammatoires pourrait également être impliqué dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie. L'IL10 en particulier a été très étudiée, principalement du fait de ses propriétés inhibitrices sur les macrophages. Les monocytes de patients atteints de cirrhose alcoolique présentent un déficit de sécrétion de l'IL10 après stimulation *ex vivo* par le LPS. *In vitro*, l'administration d'anticorps anti-IL10 augmente la production de TNF α dans les cultures de monocytes de sujets sains, mais ne modifie pas significativement la production de TNF α des monocytes de patients cirrhotiques. L'IL10 inhibe donc le TNF α chez le sujet sain, alors qu'une sécrétion déficiente d'IL10 chez les cirrhotiques pourrait être impliquée dans la production excessive de TNF α . L'hépatite alcoolique aiguë sévère est elle aussi associée à un défaut de régulation anti-inflammatoire, comme le démontrent les taux élevés d'IL8 et de TNF α et faibles d'IL10. Dans le modèle du rat alcoolique, l'atteinte histologique sévère s'accompagne d'un déficit de production d'IL10 et d'une synthèse importante de TNF α . Dans ce modèle, l'administration d'anticorps anti-TNF α ou anti-CD18 entraîne une diminution des taux de transaminases et une amélioration des lésions hépatiques. De futurs essais thérapeutiques devront évaluer le bénéfice réel de l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires chez les malades atteints de formes sévères de maladie alcoolique du foie.

L'éthanol est neurotoxique, que la consommation soit aiguë ou chronique

La neurotoxicité de l'éthanol peut être envisagée sous la forme de la toxicité fonctionnelle (ou effets aigus) résultant d'une prise unique, et de la toxicité

lésionnelle (ou effets chroniques) résultant d'une consommation prolongée. La toxicité fonctionnelle se traduit par un ensemble de troubles caractérisant l'intoxication alcoolique aiguë. Les modifications du comportement liées à la prise d'alcool varient en fonction de la dose ingérée : effet psychostimulant pour des alcoolémies inférieures ou égales à 0,50 g/l, effet sédatif au-delà. L'effet psychostimulant s'accompagne d'une désinhibition : les tâches cognitives sont exécutées plus rapidement et avec une sensation subjective de facilité, mais avec un taux d'erreurs accru. Cet effet désinhibiteur a en particulier pour conséquence une modification des comportements de prise de risques qui contribue largement à expliquer les dangers de l'alcool, non seulement lors de la conduite automobile, mais aussi lors de l'accomplissement de multiples tâches. Il a été montré que le cortex frontal, zone impliquée dans la réalisation des tâches cognitives, était particulièrement sensible aux effets de l'alcool, qui apparaissent de manière indiscutable pour des alcoolémies de l'ordre de 0,50 g/l, et probablement aussi pour des taux plus faibles. En fait, d'autres facteurs s'associent à l'alcoolémie pour modifier le comportement, notamment les circonstances de consommation et la variabilité individuelle.

À long terme, la consommation d'alcool entraîne des troubles qui, à l'inverse des effets aigus, ne sont pas liés au taux d'alcool dans le sang, et peuvent persister après le sevrage pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Certaines complications (vasculaires, traumatiques, métaboliques...) sont indirectes. D'autres résultent non pas de la prise d'alcool, mais du sevrage qui peut entraîner un délirium, des hallucinations et des crises comitiales (épileptiques).

Les neuropathies périphériques touchent essentiellement les membres inférieurs et le nerf optique, et ne sont que lentement régressives. Peu de progrès ont été fait au cours de ces dernières années quant à leur compréhension et à leur traitement. Parmi les atteintes du système nerveux central, certaines encéphalopathies peuvent survenir, mais de façon assez rare : maladie de Marchiafava-Bignami, myélinolyse centropontine, pseudopellagre. À l'exception de la myélinolyse centropontine due à des troubles du métabolisme du sodium, leur mécanisme reste incertain. Elles ne semblent pas spécifiques de l'intoxication alcoolique.

L'encéphalopathie de Wernicke, généralement suivie en l'absence de traitement d'un syndrome de Korsakoff, ainsi que les syndromes cérébelleux vermiens constituent des complications fréquentes de l'intoxication alcoolique. La reconnaissance initiale de l'encéphalopathie de Wernicke, associant un état confusional, une ophtalmoplégie et une ataxie, est importante car son évolution vers un syndrome de Korsakoff (amnésie antérograde, désorientation temporo-spatiale, fabulation, fausses reconnaissances) est grave, le déficit mnésique perturbant grandement la vie sociale du patient. Pourtant, le syndrome de Wernicke-Korsakoff peut être prévenu simplement par administration de thiamine.

Des troubles cognitifs de gravité moindre sont observés avec une très grande fréquence (plus de 50 % des cas) chez les patients alcoolodépendants. Ces troubles ont, eux aussi, un retentissement socioprofessionnel important et ne

sont que lentement réversibles. Ils affectent non seulement la mémoire, en particulier la mémoire visuelle, mais aussi les capacités visuomotrices et perceptives, ainsi que des fonctions plus élaborées telles que les praxies (adaptations des mouvements au but visé), l'abstraction ou les capacités d'élaboration. On a souligné l'analogie de ces troubles avec les atteintes frontales. Leur parenté avec le syndrome de Korsakoff a été discutée (théorie du continuum), cependant ces troubles paraissent relever d'un mécanisme différent.

Il n'existe pas de mécanisme unique expliquant la neurotoxicité de l'alcool. L'éthanol lui-même est neurotoxique, de multiples effets ont été décrits au niveau cellulaire. À fortes doses, l'alcool perturbe les systèmes de neurotransmission, inhibe les systèmes catécholaminergiques et les acides aminés excitateurs et stimule le système GABAergique. Au cours de l'intoxication alcoolique, un certain nombre de modifications s'observent en imagerie ou lors d'examen anatomo-pathologiques : une réduction de la substance blanche, en particulier au niveau du corps calleux, du cortex et du cervelet, qui est réversible ; une perte neuronale, présumée irréversible, prédominant au niveau du cortex préfrontal, de l'hypothalamus et du cervelet.

D'autres mécanismes, indirects, semblent également en cause. Toutefois, seul le déficit en thiamine au cours du syndrome de Wernicke-Korsakoff a pu être mis en évidence de façon certaine ; les lésions de la substance blanche observées au cours de ce syndrome touchent essentiellement les régions entourant le 3^e ventricule, l'hippocampe et le thalamus. Il s'agit initialement de suffusions hémorragiques associées à une prolifération gliale. Des effets neurotoxiques pourraient également être liés à la répétition des syndromes de sevrage non traités, au cours desquels ont été impliqués des mécanismes d'excitotoxicité associée au glutamate. Les crises comitiales sont plus fréquentes chez les personnes ayant eu des syndromes de sevrage répétés.

Si les mécanismes de la neurotoxicité de l'alcool restent incertains et probablement multiples, les effets ne semblent être observés que chez des personnes ayant une consommation quotidienne supérieure aux limites conseillées par l'OMS (trois verres par jour chez les hommes). Cependant, il s'avère extrêmement difficile de fixer un seuil précis : rien n'indique, en effet, que celui-ci soit le même pour les différentes complications neurologiques liées à la consommation d'alcool.

Le potentiel addictif de l'éthanol, désormais bien établi, peut également être considéré comme un effet neurotoxique.

L'imagerie cérébrale révèle des anomalies anatomiques et fonctionnelles chez les consommateurs chroniques d'alcool

Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu au niveau cérébral par l'alcoolisation ont été étudiés par les méthodes d'imagerie de la morphologie et de l'activité fonctionnelle cérébrales.

Le scanner a permis de constater la présence d'une atrophie corticale globale et d'une dilatation ventriculaire chez les patients alcooliques chroniques, partiellement réversible après sevrage. Les corrélations avec les tests neuropsychologiques sont inconstantes. Le scanner a également révélé une atteinte plus spécifique du lobe frontal et des régions diencephaliques, ces anomalies étant, elles, mieux corrélées aux déficits cognitifs. Les études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les sujets alcooliques chroniques suggèrent que l'eau cérébrale diminue lors de l'alcoolisation et augmente au moment du sevrage.

En imagerie fonctionnelle, une diminution du flux sanguin cérébral a été le plus souvent rapportée au niveau de la substance grise, plus rarement dans la substance blanche. Cette action sur la substance grise pourrait être liée aux effets neurotoxiques directs de l'alcool. Par ailleurs, l'étude de l'utilisation du glucose, reflétant l'activité fonctionnelle dans les différentes structures cérébrales, a montré une diminution d'activité au niveau de la région médiofrontale et du vermis cérébelleux corrélée à la gravité de l'atteinte neurologique. Des dysfonctionnements frontaux circonscrits pourraient toutefois apparaître même en l'absence de complications neurologiques. Il est possible que ces anomalies métaboliques soient liées aux troubles neuropsychologiques et comportementaux des patients alcooliques chroniques. Après 1 à 2 mois de sevrage, le métabolisme global de toutes les régions corticales, du cervelet, du thalamus et de l'hippocampe retourne à des valeurs similaires à la normale.

Des études ont permis de montrer une modification de l'activité neuronale chez les patients alcooliques, avec des altérations plus marquées dans certaines régions. Il semble que la voie dopaminergique pourrait être altérée dans l'intoxication alcoolique : une réduction de la liaison d'un ligand aux récepteurs dopaminergiques a ainsi été montrée expérimentalement. Une diminution de la capacité de liaison de la sérotonine, dépendante de la durée de l'intoxication, a également été mise en évidence chez des patients consommateurs excessifs d'alcool, en comparaison avec des sujets sains.

Le système nerveux central du fœtus est particulièrement sensible à la consommation maternelle d'alcool durant toute la grossesse

L'alcool ingéré par la femme enceinte passe aisément la barrière placentaire et sa concentration s'équilibre rapidement entre la mère et l'enfant. Selon les modes de consommation de la mère, ses capacités métaboliques et la sensibilité individuelle du fœtus, les perturbations susceptibles d'être observées se traduisent par un continuum, allant de troubles comportementaux mineurs à des anomalies sévères du développement se manifestant par un « syndrome

d'alcoolisation fœtale » (ou SAF, anciennement appelé syndrome d'alcoolisme fœtal) caractérisé par une dysmorphie craniofaciale, un retard de croissance et des handicaps comportementaux et cognitifs.

Le développement de tous les organes peut être affecté par une exposition prénatale à l'alcool, mais le profil de développement du cerveau, qui se poursuit tout au long de la gestation puis après la naissance, fait du système nerveux central la principale cible des effets de l'alcool. À ce titre, la dysmorphie craniofaciale observée dans les conditions de SAF résulterait de malformations des structures primitives du cerveau, en particulier de la crête neurale, sous l'influence d'une exposition à l'alcool au cours du premier mois de grossesse. Au cours du deuxième trimestre, l'alcool modifie la capacité de réponse des cellules à des éléments de régulation tels que les facteurs de croissance, et altère la prolifération des neurones. Par son action sur les cellules guides que sont les cellules gliales radiaires, l'alcool perturbe également la migration des neurones, pour conduire à la présence de cellules ectopiques dans différentes régions corticales. Enfin, la phase de croissance cérébrale active qui a lieu pendant le troisième trimestre de grossesse se trouve perturbée par l'alcool qui détruit certains neurones, retarde la myélinisation et affecte les processus de formation des synapses.

Les études menées sur les modèles animaux, en particulier les rats, ont révélé une très bonne corrélation entre les atteintes anatomiques cérébrales et les déficits neurologiques observés sous l'influence d'une exposition *in utero* à l'alcool. En particulier, l'importance des lésions au niveau de l'hippocampe, la principale structure impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémorisation, rend compte des problèmes cognitifs rencontrés chez les enfants dont la mère consommait de l'alcool pendant sa grossesse. De la même façon, le retard du développement moteur et les difficultés relatives à l'exécution de tâches motrices fines sont en accord avec la réduction de la taille et du nombre de cellules du cervelet qui sous-tend ce type de capacités.

De nombreux systèmes se sont avérés affectés par une exposition prénatale à l'alcool. Des neuromédiateurs comme le glutamate, le GABA (acide γ -aminobutyrique) ou la dopamine jouent un rôle neurotrophique déterminant au cours du développement cérébral. Ils régulent la différenciation des cellules nerveuses et participent à la mise en place de réseaux neuronaux. Dans le cerveau du fœtus exposé à l'alcool, l'ensemble de ces systèmes neuromédiateurs est perturbé, à la fois dans les aspects structuraux (récepteurs, sites de recapture...) et dans les propriétés fonctionnelles (modification de l'affinité des récepteurs, altération des systèmes de transduction du message synaptique...). Par ailleurs, il apparaît qu'une exposition précoce à l'alcool tendrait à déplacer la balance de la neurotransmission en réduisant les capacités excitatrices, principalement médiées par le système glutamatergique, au profit des systèmes inhibiteurs tels que ceux régulés par le GABA. À cet égard, un certain nombre de pertes cellulaires observées sous l'effet de l'alcool ont été attribuées à une stimulation inappropriée du programme physiologique de

suicide des cellules (apoptose), vraisemblablement à la suite d'un déficit fonctionnel des récepteurs du glutamate de type NMDA (*N*-méthyl-D-aspartate).

Une exposition du fœtus à l'alcool est également susceptible d'entraver l'action des facteurs de croissance (comme les IGFs, *Insulin-like growth factors*) et des systèmes hormonaux qui influencent le développement du cerveau. Un rôle important a été attribué aux effets néfastes de l'alcool sur la disponibilité en acide rétinolique qui, après fixation à ses récepteurs, intervient comme facteur de transcription régulant l'expression de nombreux gènes directement impliqués dans l'embryogenèse et la différenciation des cellules nerveuses.

De nombreux arguments sont en faveur de la participation du stress oxydant dans les effets délétères de l'alcool sur le développement cérébral, le tissu fœtal étant particulièrement sensible à ce type d'agression. Enfin, les effets nocifs de l'alcool *in utero* sont susceptibles d'être exacerbés par des perturbations du statut nutritionnel de la mère consommatrice de boissons alcooliques, pouvant par exemple engendrer une réduction de l'apport en composés antioxydants.

L'analyse de la littérature fait donc clairement apparaître que les risques encourus par le fœtus consécutivement à la prise d'alcool au cours de la grossesse sont nombreux et particulièrement dommageables pour le développement du système nerveux central, lequel est majoritairement dépourvu de capacités réparatrices. Chez l'animal, les conséquences néfastes de l'exposition à l'alcool peuvent varier selon les modes d'alcoolisation maternelle. Toutefois, l'absorption d'alcool est délétère pendant toute la période gestationnelle et il n'a jamais été mis en évidence de dose seuil en deçà de laquelle les risques sur la descendance sont nuls.

La consommation d'alcool pendant la grossesse peut retentir sur le développement psychomoteur de l'enfant

Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) a été décrit pour la première fois en 1968. Le diagnostic est fondé sur une association de signes observés chez des enfants nés de mère consommatrice excessive d'alcool, qui peuvent être un retard de croissance pré- ou postnatal, des anomalies du système nerveux central : anomalies neurologiques, retard de développement intellectuel, problèmes de comportement, altérations des fonctions intellectuelles et/ou anomalies structurelles (telles qu'une microcéphalie (périmètre crânien < 3^e percentile) ou des malformations du cerveau trouvées par l'imagerie ou à l'autopsie), un visage caractéristique, avec de petites anomalies craniofaciales dont des fentes palpébrales étroites, une face moyenne allongée, un philtrum long et aplati et une lèvre supérieure mince.

Il existe également une fréquence plus élevée d'autres malformations congénitales non spécifiques, en particulier anomalies cardiaques, du squelette et des tissus musculaires. Pour le devenir de ces enfants, le problème majeur est l'atteinte du système nerveux central. Près d'un enfant sur deux atteints de SAF a un retard mental (QI < 70), et la plupart ont des problèmes d'apprentissage, de mémoire, d'attention ou de comportement.

Tous les enfants de femmes consommatrices excessives d'alcool ne sont pas atteints de SAF : des facteurs génétiques, nutritionnels ou environnementaux pourraient intervenir dans l'étiologie de ce syndrome. Il existe un continuum d'anomalies et certains enfants ayant eu une exposition prénatale à l'alcool peuvent avoir des effets sur le système nerveux central en l'absence de modification faciale ou de retard de croissance du SAF.

L'incidence de ce syndrome (nombre de cas pour 1 000 naissances) est difficile à déterminer, en raison principalement de la difficulté du diagnostic fondé à la naissance sur les anomalies craniofaciales et le retard de croissance. Par ailleurs, les estimations diffèrent suivant les zones géographiques considérées et donc les niveaux de consommation d'alcool des femmes. L'incidence est estimée à 0,5-3,0 pour 1 000 naissances, avec des taux plus élevés dans certaines populations. Une étude effectuée à Roubaix entre 1986 et 1990 donne une incidence de 2,3 pour 1 000.

Il n'y a aucun doute sur le potentiel tératogène de l'alcool à forte dose. Les effets sur l'enfant de l'exposition à des doses plus faibles que celles conduisant à un syndrome d'alcoolisation fœtal sont moins bien appréhendés. Les femmes en âge de procréer consomment moins d'alcool que les hommes ; quand elles sont enceintes, la majorité des femmes diminuent leur consommation, généralement dès le premier trimestre de la grossesse. Dans l'enquête périnatale effectuée en 1995 auprès de l'ensemble des maternités françaises (échantillon représentatif), 5 % des femmes interrogées à la maternité déclaraient consommer au moins un verre par jour pendant la grossesse ; en 1998, ce pourcentage était de 3,9 %. De même, une étude effectuée à la maternité de Roubaix montre que la consommation déclarée a diminué chez les femmes enceintes : 15 % des femmes consommaient au moins 2 verres par jour en 1985-1986, contre 10 % en 1990-1991 et 4 % en 1992.

Une consommation excessive d'alcool affecte la fertilité des femmes. Chez l'homme et chez la femme, la consommation modérée d'alcool n'est pas associée à une diminution de la fertilité. Une augmentation de la mortalité périnatale ou de la prématurité a été observée dans certaines études pour des consommations d'environ deux verres/jour mais les facteurs de confusions ne sont pas toujours contrôlés. Le poids de naissance est plus faible en moyenne pour les enfants exposés *in utero* à des doses moyennes ou élevées d'alcool. Les résultats sont moins nets pour les expositions les plus faibles (en dessous de 2 verres/jour), certaines des études montrant des différences pour des consommations d'un verre/jour, mais d'autres n'observant pas d'effet en dessous d'une

consommation de 3 ou 4 verres/jour. Aucun seuil en deçà duquel il n'y aurait pas d'influence sur le poids de naissance n'a donc pu être déterminé.

Des études longitudinales ont effectué le suivi d'enfants exposés à des consommations variables pendant la grossesse : les enfants ont eu dans la petite enfance ou l'enfance un test de développement psychomoteur ou de QI (quotient intellectuel). Certains de ces travaux ont montré que les enfants exposés à l'alcool pendant la grossesse à des niveaux plus modérés que les enfants atteints de SAF ont des déficits intellectuels ou des troubles du comportement dans les mêmes domaines que ceux affectés par le SAF, mais atténués. Pour des consommations supérieures ou égales à 2 ou 3 verres/jour, une diminution du QI de l'ordre de 5 à 7 points chez l'enfant d'âge préscolaire ou scolaire a pu être mise en évidence. Une des études ayant suivi les enfants jusqu'à l'âge de 14 ans a montré les effets d'une telle consommation pendant la grossesse sur les compétences mnésiques et en arithmétique, ainsi que sur la capacité de lecture des enfants. On ne peut toutefois déduire qu'il existe un seuil d'effet sur les fonctions cognitives correspondant au niveau de consommation de 2 à 3 verres/jour. Pour des consommations plus faibles, seules des études portant sur un très grand nombre de sujets pourraient déterminer la présence ou l'absence d'éventuels effets. Des consommations excessives ponctuelles (au moins 5 verres à une occasion) pendant la grossesse ont également été reliées à des déficits intellectuels chez l'enfant. Ainsi, les études épidémiologiques révèlent des effets néfastes pour l'enfant dès une consommation de 2 verres/jour sur le poids de naissance et sur les fonctions cognitives, certaines études ayant mis en évidence une relation dose-effet. Il convient de rappeler qu'au vu des résultats des études expérimentales il n'est pas possible de démontrer l'existence d'une dose seuil en deçà de laquelle les risques pour la descendance de la consommation maternelle d'alcool pendant la gestation sont nuls.

L'hypothèse du rôle protecteur d'une consommation modérée d'alcool sur les fonctions cognitives de la personne âgée reste à démontrer

Chez les personnes âgées, la démence, caractérisée par une détérioration des fonctions cognitives avec perte d'autonomie, est une affection fréquente qui touche 5 % des plus de 65 ans. Deux formes sont décrites, démence vasculaire ou démence dégénérative (maladie d'Alzheimer dans près de 70 % des cas).

Dans les premières études cas-témoins sur la maladie d'Alzheimer, les consommations d'alcool ont été étudiées au même titre que de nombreux autres facteurs de risque potentiels comme le tabac, les antécédents familiaux, l'éducation, les traumatismes crâniens ou l'exposition à l'aluminium. Une méta-analyse regroupant 11 de ces études ne montre aucun effet de la prise d'alcool sur le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer, quel que soit le niveau de

consommation considéré (absence, léger, modéré, haut). Toutefois, les biais de recueil sont importants dans ces études cas-témoins où l'information sur la consommation d'alcool des cas ne peut être obtenue que grâce à un informant.

Seules deux études longitudinales ont porté sur les cas incidents de démence et de maladie d'Alzheimer. La première étude, américaine, ne trouve aucune association significative avec les niveaux de consommation, mais le nombre restreint de sujets (513) limite la puissance de cette étude. La deuxième enquête, française, portant sur 2 273 sujets des deux sexes suivis pendant 3 ans, rapporte un risque de démence significativement diminué (risque relatif = 0,19, avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,05-0,66) dans le groupe consommant 3 à 4 verres/jour, la référence étant les non-consommateurs (abstinents ou moins d'un verre par semaine). Des résultats similaires sont retrouvés si l'on ne considère que les cas de maladie d'Alzheimer. Aucune autre étude sur des cas incidents de démence n'a fait l'objet de publications à ce jour. Le risque d'un biais de publication (non publication de résultats négatifs, par exemple) ne peut être écarté.

Même si une détérioration cognitive n'est pas nécessairement suivie d'une évolution vers la démence, il est légitime d'examiner la relation entre consommation d'alcool et fonctions cognitives. Les résultats des analyses transversales sont globalement en faveur d'un effet protecteur de doses modérées d'alcool, qui n'est toutefois pas constamment retrouvé. Deux études longitudinales, dont l'étude française EVA (*Epidemiology of vascular aging*), ont montré une association entre une consommation d'alcool supérieure à 2 verres/jour et de bonnes performances cognitives, mais cette association n'est observée que chez les femmes. L'absence de relation chez les hommes ne peut pas être facilement expliquée, même si le rôle de facteurs individuels et environnementaux (métabolisme, statut hormonal, mode de vie...) pourrait être avancé. Chez les plus de 60 ans, la littérature permet donc de proposer, mais pas de confirmer, l'hypothèse d'un rôle protecteur de l'alcool à dose modérée sur les fonctions cognitives. Dans l'attente de publications sur les grandes cohortes en cours, il est prématuré de donner un poids important à cette hypothèse.

Une consommation modérée d'alcool est associée à une diminution du risque cardiovasculaire dans les études épidémiologiques

Différentes études ont évalué les effets de la consommation d'alcool sur le risque de survenue d'une maladie coronaire. Une consommation modérée est associée à une diminution de l'ordre de 10 % à 50 % du risque de survenue de cardiopathie ischémique. Les données de dix études prospectives montrent que le risque décroît jusqu'à des consommations de l'ordre de 20 g/j pour les

hommes et jusqu'à 10 à 20 g/j pour les femmes. Pour des consommations supérieures, l'analyse ne permet pas d'établir de corrélation favorable entre consommation d'alcool et risque cardiovasculaire. Enfin, l'ensemble des données de la littérature montre que cet effet protecteur n'est pas relié à un type de boisson particulier. Par ailleurs, le comportement alimentaire pourrait intervenir dans cet effet protecteur.

La consommation d'alcool est associée à une diminution du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et à une augmentation du risque d'AVC hémorragique. Cet effet n'est pas non plus relié à un type de boisson particulier. Dans l'ensemble, l'augmentation du risque d'AVC hémorragique est supérieur à la diminution du risque d'AVC ischémique, ce qui conduit à une augmentation dose-dépendante du risque global d'AVC chez les consommateurs. Ce risque est particulièrement augmenté après une consommation excessive aiguë d'alcool.

Il existe très peu d'études prospectives portant sur l'effet de la consommation d'alcool sur le risque de survenue d'artériopathie des membres inférieurs. Une consommation modérée (jusqu'à 24 g/j) serait associée à un risque moindre, mais ces résultats doivent être confirmés. La myocardiopathie alcoolique résulte de l'association d'une insuffisance cardiaque avec une forte consommation d'alcool, et elle régresse habituellement au sevrage. La consommation d'alcool est également associée à une plus grande survenue de troubles du rythme cardiaque, notamment auriculaire, dont les mécanismes sont encore mal connus. Ces effets se manifestent essentiellement pour des consommations excessives et régressent au sevrage. Cependant, les consommateurs de plus de six verres/jour ont un risque de mort subite augmenté de 73 % par rapport aux non-consommateurs.

L'effet de la consommation d'alcool sur différents facteurs de risque cardiovasculaire a été largement exploré. On trouve ainsi une élévation dose-dépendante du taux des lipoprotéines de haute densité (HDL), facteur protecteur envers la maladie coronaire, tandis que le taux des lipoprotéines de faible densité (LDL), facteur favorisant le développement de l'athérosclérose, n'est pas ou peu modifié. Cet effet est également observé pour les apolipoprotéines des HDL. L'effet de l'alcool sur les paramètres lipidiques serait médié par l'inhibition d'une enzyme du catabolisme des HDL, la triglycéride lipase hépatique, et par une action sur la protéine de transfert des esters de cholestérol. Par ailleurs, le mode de consommation d'alcool influencerait également le profil lipidique : une consommation modérée et régulière augmenterait le taux de HDL, tandis qu'une consommation irrégulière et excessive serait associée à un profil lipidique défavorable. En revanche, le type de boisson ne semble pas avoir d'effet notable sur le profil lipidique.

La consommation d'alcool est associée à une diminution de plusieurs facteurs de l'hémostase impliqués dans la coagulation : aggrégation plaquettaire, taux de fibrinogène, d'antithrombine III, de facteur von Willebrand et de facteur VII (la relation négative entre facteur VII et consommation d'alcool n'a

toutefois pas toujours été retrouvée). La consommation d'alcool conduit également à l'augmentation de la concentration de l'activateur tissulaire du plasminogène, renforçant de ce fait les propriétés antithrombotiques de l'alcool.

La consommation régulière d'alcool est associée à une élévation progressive des chiffres tensionnels systoliques et diastoliques dans les deux sexes, surtout au-delà de 20 g/j (environ 2 verres). Cet effet sur la tension artérielle a été observé dans la plupart des pays étudiés, dont la France. Ainsi, chez l'homme, la fréquence de l'hypertension augmente de 50 % quand la consommation est comprise entre 36 et 60 g/j, et double pour des consommations supérieures ; chez la femme, la prévalence de l'hypertension double pour des consommations de l'ordre de 36 g/j. Cet effet hypertenseur serait indépendant du type de boisson consommée. Contrairement à l'idée avancée par certains auteurs, il ne semble pas exister d'effet bénéfique net d'une consommation d'alcool de l'ordre de 1 verre/jour sur les chiffres tensionnels ; tout au plus peut-on indiquer que le risque d'hypertension pour une consommation inférieure à 20 g/j n'a pas été clairement démontré.

La consommation d'alcool est associée à une augmentation établie ou probable de certains cancers

La relation entre alcool et cancer est mise en évidence dans la littérature scientifique depuis de nombreuses années. L'association entre consommation d'alcool et cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, pharynx, larynx, œsophage) et du foie est considérée comme établie. Celle avec le cancer du sein et le cancer colorectal est quant à elle considérée comme probable. Enfin, la relation avec le cancer du poumon est considérée comme possible. La consommation d'alcool n'a certainement pas d'influence sur le cancer de la vessie, probablement pas sur le cancer de l'estomac ou du pancréas, et vraisemblablement pas sur le cancer de la prostate ou du rein. Seules sont considérées ici les localisations de cancer associées de façon établie ou probable à une consommation d'alcool.

La relation entre consommation d'alcool et risque de cancer de la bouche et du pharynx est très constante dans la littérature. Elle a été étudiée dans une vingtaine d'études cas-témoins et une dizaine d'études de cohorte. Dans la quasi-totalité des études, le risque est multiplié par un facteur 2 à 5. Certaines de ces études rapportent une estimation individuelle de la consommation d'alcool et des caractéristiques (tabagisme, alimentation par exemple) pouvant l'influencer ou être influencée par elle, et sur lesquelles il a été possible d'ajuster. L'effet conjoint de la consommation d'alcool et de tabac a été étudié. Par rapport aux non-buveurs et non-fumeurs, une consommation d'alcool supérieure à 45 g/j chez les non-fumeurs double le risque de cancer de la cavité

buccale et du pharynx, alors qu'une consommation élevée de tabac (> 40 cigarettes/j) et d'alcool (> 45 g/j) multiplie le risque par 15.

Toutes les études épidémiologiques conduites depuis les années cinquante concluent à une augmentation du risque de cancer du larynx en relation avec la consommation d'alcool. Plusieurs études ont montré une relation dose-effet. Le niveau de risque varie selon les études de 1,4 à 5,4 chez les sujets à forte consommation, par rapport aux sujets à consommation faible. Dans ces études, le risque de cancer du larynx ne dépend pas du type de boisson consommée. Une grande étude multicentrique, effectuée en Italie, en Espagne et en France, a permis d'analyser l'effet de la consommation d'alcool sur le risque de cancer du larynx, selon la localisation anatomique. Une augmentation significative du risque a été observée avec la quantité d'alcool après ajustement sur le tabac, l'âge et le lieu géographique de résidence. Cette association est plus forte pour les cancers de la région supraglottique (région de jonction entre substances ingérées et substances inhalées, qui est de ce fait exposée à la fois à l'alcool liquide et aux vapeurs d'alcool) que pour les cancers de la partie inférieure (exposée seulement à la partie volatile de l'alcool). L'effet conjoint de la consommation d'alcool et de tabac semble également varier selon la localisation anatomique du cancer. Cette étude multicentrique européenne a permis de montrer un effet de l'alcool indépendant de l'effet du tabac, à la fois pour la région de l'endolarynx (risque de cancer lié à une consommation quotidienne de plus de 120 g d'alcool atteignant 2,7, après élimination de l'effet du tabac par ajustement statistique) et pour la région de l'hypo- et de l'épipharynx (risque atteignant 10,2).

Les résultats des études épidémiologiques quant au risque de cancer de l'œsophage sont très homogènes : le risque de cancer de l'œsophage lié à la consommation de boissons alcooliques augmente, entre 2 et 6 fois dans la plupart des enquêtes. La consommation de tabac n'a pas systématiquement été prise en compte. La plupart des études ont été conduites dans des régions où la consommation d'alcool est habituelle. En France, la relation dose-effet et l'interaction avec le tabac ont été étudiées en Ille-et-Vilaine et dans le Calvados. Ces études ont porté sur un grand nombre de cas incidents comparés à des témoins représentatifs de la population des deux départements, à une période où la consommation d'alcool en France était la plus élevée au monde. La quantité consommée semble avoir davantage d'importance que le type d'alcool. L'alcool et le tabac ont un effet multiplicatif sur le risque de cancer de l'œsophage. Par rapport aux fumeurs et aux buveurs modérés (moins de 9 cigarettes/jour, moins de 39 g d'éthanol/j), la consommation élevée d'alcool entraîne une augmentation du risque beaucoup plus importante (RR = 37) que la consommation élevée de tabac (RR = 5). Le risque pour les sujets qui boivent et fument beaucoup (> 20 cigarettes/j et > 80 g d'éthanol/j) est très élevé (RR = 44).

300 Chez les consommateurs excessifs d'alcool, le carcinome hépatocellulaire ne survient que chez les patients ayant développé une cirrhose alcoolique. Quand

la cirrhose est constituée, la probabilité de développer un carcinome hépatocellulaire à 5 ans a été évaluée à 15-20 %. Chez les patients ayant une cirrhose alcoolique, le sexe masculin, un taux sérique d'alphafoetoprotéine supérieur à 15 ng/ml et la présence de marqueurs sérologiques d'une infection par les virus des hépatites B ou C sont des variables associées à un risque élevé de développer un carcinome hépatocellulaire.

Une quarantaine d'études cas-témoins et plus de dix études de cohorte ont documenté le risque de cancer du sein lié à une consommation excessive d'alcool. Par ailleurs, trois métaanalyses ont été effectuées sur cette relation. Malgré quelques variabilités dans leurs résultats, l'ensemble de ces travaux indique un accroissement du risque de cancer du sein avec la consommation de boissons alcooliques. Les niveaux de risque atteints sont toutefois modérés, avec une augmentation de l'ordre de 10 % par dose de 10 g d'éthanol consommé. Le type d'alcool consommé ne semble pas jouer. Des études complémentaires, de types expérimental, biologique et épidémiologique sont nécessaires pour expliquer les mécanismes sous-tendant cette relation et explorer d'éventuelles interactions, en particulier avec le statut hormonal et l'alimentation. Certaines études semblent en effet montrer un effet variable de l'alcool selon qu'il est associé à la prise de traitements hormonaux substitutifs, la conjugaison des deux augmentant le risque, et selon le caractère hormono-dépendant de la tumeur ; par ailleurs, une consommation suffisante de folates pourrait pour certains réduire l'excès de risque de cancer du sein lié à l'alcool.

Plusieurs études cas-témoins et de cohorte ont été publiées sur la relation entre consommation d'alcool et cancer colorectal ou polypes adénomateux (considérés comme des lésions précancéreuses). Dans l'ensemble, leurs résultats sont hétérogènes, que les auteurs aient ou non analysé les résultats par sexe ou localisation du cancer (côlon ou rectum). Le niveau de risque lié à une consommation de plus de 30 g/j d'éthanol varie, dans les enquêtes de cohorte, de 1,5 à 2, mais, dans certaines d'entre elles, la consommation d'alcool diminue le risque. Certaines études ont observé une augmentation du risque liée à la consommation de bière. La prise en compte de facteurs d'ajustement est importante. Dans le cas particulier du cancer colorectal, il s'agit surtout des facteurs nutritionnels, la façon de s'alimenter variant beaucoup avec la consommation d'alcool.

Parmi les mécanismes impliqués dans le développement de cancers figurent l'effet de l'éthanol en tant que solvant de substances cancérigènes, l'induction des enzymes microsomaux (cytochromes P450), la défaillance du système immunitaire et la production de radicaux libres. L'intervention de ces derniers a été montrée dans une étude au cours de laquelle l'administration chronique d'éthanol après celle de N-nitrosométhylbenzylamine, un puissant agent cancérigène, augmente l'incidence des tumeurs de l'œsophage. Par ailleurs, l'administration d'éthanol à des concentrations de 5 % à 25 % augmente la pénétration dans la muqueuse orale d'agents cancérigènes spécifiques du

tabac. De plus, l'éthanol augmente la prolifération et diminue la différenciation des cellules néoplasiques intramucosales de carcinomes de la tête et du cou. Le CYP2E1 pourrait également provoquer l'activation d'un certain nombre de procarcinogènes en carcinogènes (nitrosamines...).

Concernant le risque de cancer du sein, outre ses effets sur l'initiation et la promotion de la cancérogenèse liée à des inducteurs chimiques des tumeurs mammaires, l'éthanol augmente la migration et l'invasion des cellules cancéreuses du sein. Il apparaît donc que l'alcool représente non seulement un facteur de risque de la cancérogenèse mais favorise l'invasion du cancer du sein et les métastases. Le mécanisme le plus souvent invoqué est la modification du métabolisme hépatique dû à l'éthanol, induisant une augmentation des taux d'hormones circulantes.

Le développement des maladies liées à l'alcool est en partie soumis à une susceptibilité génétique individuelle

Une susceptibilité individuelle aux effets de l'alcool peut prendre son origine dans l'existence d'un polymorphisme des enzymes du métabolisme. Dans la famille polygénique de l'alcool déshydrogénase, les gènes *ADH2* et *ADH3* sont polymorphes. Les allèles *ADH2*1*, *ADH2*2* et *ADH2*3* codent respectivement pour les sous-unités β_1 , β_2 et β_3 de l'enzyme dimérique. Bien que différant par un seul acide aminé, ces isoenzymes ont des propriétés catalytiques tout à fait distinctes. Les allèles *ADH3*1* et *ADH3*2* codent respectivement pour les sous-unités γ_1 et γ_2 différentes en termes d'activité. La fréquence de ces différents allèles diffère selon les ethnies. Chez les Caucasoïdes et les Afro-Américains, on rencontre essentiellement les allèles *ADH2*1* qui codent pour une enzyme ayant une forte affinité pour l'alcool mais une faible activité enzymatique. Chez les Asiatiques, ce sont les allèles *ADH2*2* qui sont les plus fréquents et qui expriment une enzyme ayant une forte activité mais une faible affinité. Ces sujets semblent avoir un risque diminué de consommation excessive d'alcool. Bien que les polymorphismes *ADH2*2* et *ADH3*1* soient liés, aucune influence de l'allèle *ADH3*1* n'a été montrée sur l'importance de la consommation d'alcool. Les sujets qui possèdent les allèles *ADH2*3* (15 % des Afro-Américains) devraient métaboliser l'alcool beaucoup plus rapidement que les autres, mais l'augmentation constatée n'est que de 20 %. En effet, des facteurs tels que la vitesse de régénération du NAD^+ (cofacteur de l'ADH et de l'ALDH) ou l'accumulation d'acétaldéhyde sont limitants pour la vitesse de la réaction enzymatique.

Un polymorphisme génétique a été mis en évidence au niveau du gène de l'ALDH2. L'allèle *ALDH2*1* code pour une enzyme très active, présente chez tous les Caucasoïdes alors que l'*ALDH2*2* code pour une enzyme inactive qui est présente chez 50 % des Asiatiques. La conséquence de cette ALDH inactive est une accumulation d'acétaldéhyde associée à un flush facial et à des

Fréquence (%) des allèles de l'ADH selon les ethnies (d'après Bosron et Li, 1987)

	ADH 2-1	ADH 2-2	ADH 2-3	ADH 3-1	ADH 3-2
Caucasoïdes	> 85	< 15	0	60	40
Asiatiques	15	85	0	95	5
Afro-Américains	85	0	15	85	15

signes d'intolérance à l'alcool (effet « antabuse »). La présence de l'allèle *ALDH2*2* se révèle être, par un effet dissuasif, protecteur contre la consommation excessive d'alcool. En revanche, chez les individus qui boivent malgré ce déficit génétique, les conséquences d'une consommation excessive d'alcool sont plus dommageables.

Plusieurs polymorphismes génétiques ont été décrits pour le *CYP2E1*. Le site de restriction *Rsa I* (partie 5'-régulatrice du gène) permet de caractériser les allèles *c1* (commun) et *c2* (muté). Cette mutation augmente le taux de transcription du gène *in vitro* mais des résultats contradictoires concernant l'expression ou l'activité de l'enzyme ont été obtenus *in vivo*. Le site *Dra I* (intron 6), partiellement lié au site *Rsa I*, permet de caractériser les allèles D et C. La fréquence des allèles mutés du gène du *CYP2E1* est relativement faible chez les Caucasoïdes (2 % à 8 %) comparativement aux Asiatiques (23 % à 28 %).

Le polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme de l'éthanol peut donc avoir des conséquences sur les maladies liées à une consommation excessive d'alcool. La présence de l'allèle *ADH2*2* (essentiellement dans les populations asiatiques) semble associée à une augmentation du risque de cirrhose. Les allèles *ALDH2*1* et *ADH2*1* sont plus fréquemment retrouvés chez les patients avec cirrhose alcoolique comparés à des témoins non consommateurs. Les travaux récents n'indiquent pas d'association significative entre le polymorphisme *Rsa I* du *CYP2E1* et les hépatopathies liées à l'alcool. Enfin, des polymorphismes concernant différentes cytokines pro- ou anti-inflammatoires (*TNF α* , *IL10*, antagoniste du récepteur *IL1*) pourraient être associés à certains types de maladies hépatiques alcooliques.

De nombreux travaux ont été consacrés à la recherche des interactions entre un polymorphisme génétique et la survenue de cancers liés à l'alcool. La présence (essentiellement dans les populations asiatiques) de l'allèle *ALDH2*2* est liée à une augmentation du risque de tous les cancers, en particulier des voies aérodigestives supérieures.

Dans les populations asiatiques, l'*ADH2*1* augmente également le risque de cancer des voies aérodigestives supérieures, surtout en interaction avec l'*ALDH2*2*. Ce polymorphisme entraînant un métabolisme plus lent de l'alcool pourrait ainsi « atténuer » les effets à court terme indésirables de

Effets du génotype *ALDH2*1/2*2* sur le risque de cancer chez des consommateurs excessifs japonais

Type de cancer	Odds ratios (intervalles de confiance)
Tous	5,4 (3,5-8,4)
Cavité orale	18,5 (7,7-44,4)
Œsophage	13,5 (8,1-22,6)
Multiplés	21,0 (6,9-64,5)
Multiplés de l'œsophage	54,2 (11,5-255,2)

l'*ALDH2*2* (effet antabuse) et favoriser la consommation d'alcool. Le risque de cancer de l'oropharynx pourrait être plus élevé chez les sujets associant une consommation excessive d'alcool et un allèle rare de *CYP2E1*. Par ailleurs, des associations ont été décrites, de manière inconstante ou faible, entre certains variants génétiques des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (glutathion *S*-transférases - *GST*, *N*-acétyl transférase 2) et les cancers des voies aérodigestives supérieures dans des populations asiatiques, mais pas en Europe. Dans le cancer du sein, des interactions entre la consommation d'alcool et des polymorphismes ont été observées chez les Asiatiques (allèles nuls *GSTM1* et *GSTT1*) et chez les Caucasoïdes (*ADH3*1-1*). Avant la ménopause, le risque lié à ces génotypes fonctionnels est plus élevé chez les plus grandes consommatrices.

Pathologies liées à une consommation excessive d'alcool influencées par un polymorphisme génétique

Pathologies	Polymorphismes génétiques	
	Risque augmenté	Risque diminué
Cirrhose	<i>ADH2*2</i>	
Autres hépatopathies alcooliques	TNF α , IL10, récepteur à l'IL1	
Cancer des VADS	<i>ALDH2*2</i> , <i>ADH2*1</i> , <i>CYP2E1</i> , <i>GST</i> ¹ , <i>NAT</i> ¹	
Cancer du sein	<i>GSTT</i> et <i>GSTM</i> nul ¹ , <i>ADH3*1-1</i> ²	
Maladie coronaire		<i>CETP Taq1 B2B2</i> , <i>ADH3*2-2</i>

¹ : dans les populations asiatiques ; ² : dans les populations caucasoïdes

Enfin, des travaux récents ont examiné la baisse du risque de maladie coronarienne associée à une consommation modérée d'alcool en fonction du polymorphisme *ADH3*. La consommation modérée d'alcool est associée à un risque réduit d'infarctus quel que soit le génotype *ADH3*, mais l'association est la plus forte pour les hommes homozygotes *ADH3*2-2* qui consomment au moins un verre d'alcool par jour. Ces hommes ont des taux plus élevés de

HDL-cholestérol. Ce résultat est compatible avec l'hypothèse qu'une élimination plus lente de l'alcool accentue l'effet bénéfique cardiovasculaire. Par ailleurs, la protection par l'alcool du risque cardiovasculaire est également liée au génotype *Taq 1 B2B2* de la CETP (*cholesteryl ester transfer protein*), polymorphisme associé à une augmentation de la concentration de HDL-cholestérol. Cet effet protecteur provient dans les deux cas d'une interaction avec l'éthanol.

Les effets de la consommation d'alcool interagissent avec le statut nutritionnel

Le statut nutritionnel est influencé par la consommation d'alcool. Il peut s'agir d'un effet direct, par substitution de la prise alimentaire par l'ingestion d'alcool, ou d'un effet indirect, par malabsorption liée aux pathologies. Lorsque la consommation d'alcool reste modérée, les calories alcooliques s'ajoutent à l'apport énergétique total. En revanche, quand la consommation s'élève, l'alcool se substitue partiellement aux apports glucidiques, puis on observe une baisse des apports en protéines, lipides et vitamines A, C et B (thiamine surtout), qui peuvent devenir inférieurs aux apports recommandés. Le calcium, le fer et les fibres diminuent également. Cependant, l'état nutritionnel des sujets consommant de l'alcool montre une large variabilité qui reflète en grande partie les différences dans leur alimentation. Ainsi, on peut couramment retrouver des patients consommateurs excessifs ayant un apport calorique normal.

Les carences nutritionnelles majorent les effets de l'alcool et la consommation d'alcool affecte le métabolisme des nutriments. Une malnutrition protéique diminue la sécrétion des lipoprotéines, ce qui potentialise le stockage hépatique des lipides sous l'effet direct de l'alcool. À consommation égale d'alcool, les patients malnutris ont un pic d'alcoolémie plus élevé, plus étalé dans le temps que les individus correctement nourris. Chez les plus dénutris des sujets alcooliques chroniques hospitalisés, des atrophies de la fibre musculaire visibles à la biopsie peuvent se manifester.

Les sujets alcooliques dénutris absorbent moins bien l'acide folique que des sujets contrôlés mieux nourris, sans que les raisons de cette différence soient très claires. L'alcool augmente par ailleurs les conséquences d'une carence en folates, en accélérant la survenue d'une anémie mégalo-blastique et en diminuant la réponse au traitement par l'acide folique chez les sujets carencés. La malnutrition contribue par ailleurs au déficit hépatique en vitamine A dans la maladie alcoolique du foie, déficit apparaissant toutefois également chez des patients apparemment bien nourris. L'alcool potentialise les effets d'un déficit en vitamine A sur la carcinogenèse. Paradoxalement, l'hypervitaminose A est également toxique (cancer, malformations fœtales, hépatotoxicité) et pourrait être aggravée par l'alcool, comme cela a été montré chez l'animal.

Dans la population générale, la consommation d'alcool est associée positivement au poids chez les hommes, mais de façon moins significative qu'attendu compte tenu de l'apport énergétique de cette molécule (7 kCal/g). Chez les femmes, la consommation d'alcool est associée à une perte de poids. Plusieurs raisons justifieraient pourtant une prise de poids : l'énergie apportée par l'alcool s'ajoute à celle provenant des autres nutriments, au moins jusqu'à un certain niveau de consommation ; une prise d'alcool (par exemple un apéritif) précédant un repas stimule la prise alimentaire ; la perte énergétique par thermogénèse induite par l'alcool n'est que de 15 % ; enfin, l'alcool inhibe l'oxydation des lipides, qui sont alors plus facilement stockés dans le tissu adipeux. En revanche, l'augmentation par l'alcool de la sensibilité à l'insuline provoquerait, en diminuant l'insulinémie, une baisse du stockage des acides gras par le tissu adipeux. Ainsi, une étude américaine observe une diminution de 40 % du risque de diabète insulino-dépendant chez les femmes consommant deux verres par jour, après ajustement sur l'indice de masse corporelle. La consommation d'alcool, accompagnant la sédentarité et une alimentation riche en lipides, favorise l'obésité abdominale. Cependant, le mode de consommation semble jouer un rôle sur l'adiposité : à consommation totale égale, des consommateurs réguliers (quotidiens) sont plus minces que des consommateurs non quotidiens.

Dans les études d'intervention, les sujets en surpoids utilisent plus efficacement les calories alcooliques : ils augmentent leur poids alors que les sujets minces ont tendance à en perdre. Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse de la sensibilité à l'insuline : en effet, chez les sujets obèses, résistants à l'insuline, l'effet sensibilisateur de l'alcool pourrait être inhibé ou négligeable. De même, chez ces sujets en surpoids, l'absence d'effet bénéfique de l'alcool sur le HDL – cholestérol (HDL-C) peut être mise en relation avec leur insulino-résistance.

L'effet de l'alcool sur la mortalité globale et cardiovasculaire varie en fonction des niveaux de consommation

Il est admis depuis longtemps que l'alcool consommé de manière excessive peut être responsable de décès par intoxication, accidents ou violence, et que l'usage sur le long terme entraîne l'augmentation de l'incidence de cirrhose et de certains types de cancers (langue, œsophage, pharynx, foie et probablement du sein chez la femme). Plus récemment, l'hypothèse selon laquelle une consommation faible ou modérée pourrait réduire le risque de maladie ischémique cardiaque a été confortée par plusieurs études prospectives.

306 Dans la cohorte des médecins anglais (plus de 10 000 sujets nés entre 1900 et 1930), les décès de 1978 à 1993 ont été mis en relation avec les déclarations de

consommation d'alcool effectuées en 1978. Parmi ces sujets âgés ou moyennement âgés, la consommation de 10 à 20 g/j est associée avec une mortalité toutes causes confondues plus basse que chez les non-consommateurs ou pour une consommation plus importante. Au-delà de 30 g/j, la consommation est associée à une augmentation de mortalité.

Dans une cohorte américaine (490 000 hommes et femmes de 56 ans d'âge moyen), les 46 000 décès survenus durant les 9 années de suivi ont été mis en relation avec les déclarations concernant la consommation de tabac et d'alcool en 1982. Après ajustement sur les autres facteurs de risque, la mortalité pour le cancer du sein est 30 % plus élevée chez les femmes rapportant une consommation d'au moins un verre par jour par rapport aux non-consommatrices. Les taux de mortalité pour causes cardiovasculaires sont 30 % à 40 % plus bas parmi les hommes et les femmes rapportant une consommation supérieure à 10 g/j que chez les non-consommateurs ; cependant, la relation avec le niveau de consommation est faible. Les taux de mortalité globale sont les plus faibles chez les hommes et les femmes indiquant une consommation de 10 g/j. La mortalité toutes causes confondues augmente avec une consommation plus élevée, en particulier chez les sujets de moins de 60 ans ayant un risque plus faible de maladie cardiovasculaire. La consommation d'alcool est associée à une faible réduction de la mortalité toutes causes entre 35 et 69 ans, alors que le tabagisme double ce risque.

En France, une cohorte prospective (plus de 30 000 hommes de 40 à 60 ans) de la région de l'Est a été suivie pendant 12 à 18 ans. Une consommation modérée de vin ou de bière est associée à un risque plus faible de maladie cardiovasculaire. Pour la mortalité toutes causes confondues, seule la consommation quotidienne de 22-32 g d'alcool sous forme de vin est associée à un risque plus faible de mortalité.

La plupart des études ont été menées chez les hommes et les effets bénéfiques apparents ne sont observés que pour des âges supérieurs à 40 ans. Il n'y a donc pas ou peu d'évidence pour une réduction de la mortalité cardiovasculaire pour des consommations faibles ou modérées chez les sujets avant 40 ans. Cependant, étant donné la faible incidence des maladies cardiovasculaires chez les personnes jeunes, il semble difficile de détecter un effet protecteur de l'alcool dans cette population, sauf dans des études à très grands effectifs. Dans les quelques études menées chez la femme, l'effet bénéfique (réduction de 40 % de maladie coronaire) est trouvé pour une consommation de moins de 20 g/j (10-90 g par semaine). Ceci est particulièrement observé après l'âge de 50 ans.

Dans ces études, de nombreux facteurs influencent les résultats : par exemple, le groupe de référence de non-consommateurs peut inclure des ex-consommateurs ou des sujets à risque élevé de maladie cardiovasculaire. Le changement d'habitude de consommation peut également biaiser les résultats : on constate généralement une diminution de la consommation avec le

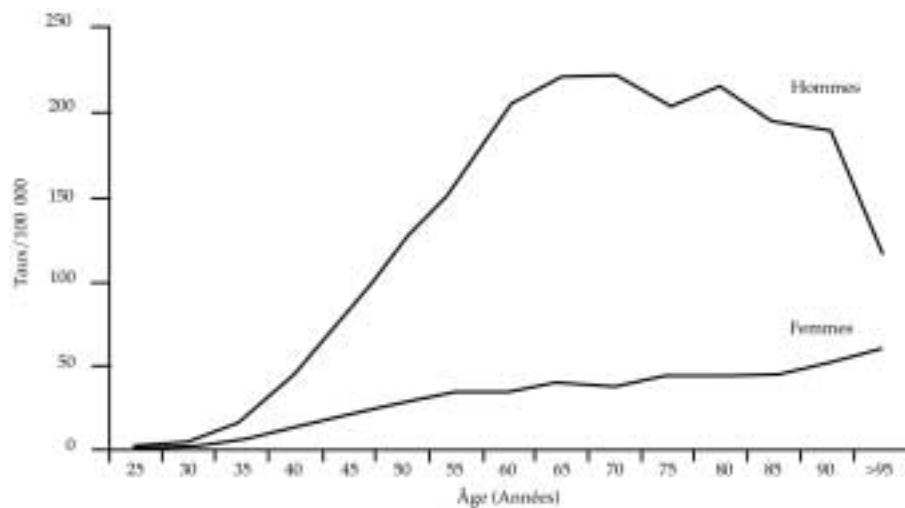
vieillesse. La variation dans le temps peut augmenter la force de l'association entre les consommateurs légers et la réduction des événements cardiovasculaires. On ne peut ignorer d'autre part que des facteurs confondants existent : les effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire pourraient ne pas être dus à un effet direct, mais liés à la classe sociale, au statut tabagique, à l'activité physique ou au type de personnalité. Les études récentes ont essayé d'ajuster sur ces facteurs ou de les prendre en considération en stratifiant par groupes. L'ajustement ne semble pas modifier le bénéfice retrouvé.

Le fait qu'un type de boisson (vin, bière ou spiritueux) pourrait être plus « protecteur » vis-à-vis du risque cardiovasculaire que les deux autres est toujours une question débattue. L'ensemble des études cas-contrôles et des études prospectives menées dans différentes régions du monde ne montre pas de type de boisson plus cardioprotecteur que les deux autres. La conclusion des auteurs est que le risque plus faible de mortalité, ainsi que l'effet bénéfique sur la morbidité cardiovasculaire pourraient être attribués à l'éthanol lui-même.

Les études géographiques (ou écologiques), ayant rapporté le taux de mortalité d'un pays à la consommation moyenne de différentes boissons alcooliques par habitant (*per capita*), tendent à trouver une diminution du risque cardiovasculaire plus importante en cas de consommation de vin (par rapport à la bière et aux spiritueux). Trois études prospectives ayant abordé cet aspect, dont une en France, apportent des résultats allant à l'appui de cette observation, mais les auteurs reconnaissent qu'une grande majorité des individus consomme plusieurs types de boissons. Il reste que le plus grand nombre des études prospectives trouvent que vin, bière et spiritueux montrent un effet protecteur équivalent, les différences parfois observées entre les divers types de boissons alcooliques relevant vraisemblablement de différences dans les caractéristiques des cohortes. Une part des effets protecteurs rapportés chez les consommateurs de vin pourrait ainsi être reliée au style de vie ou au régime alimentaire.

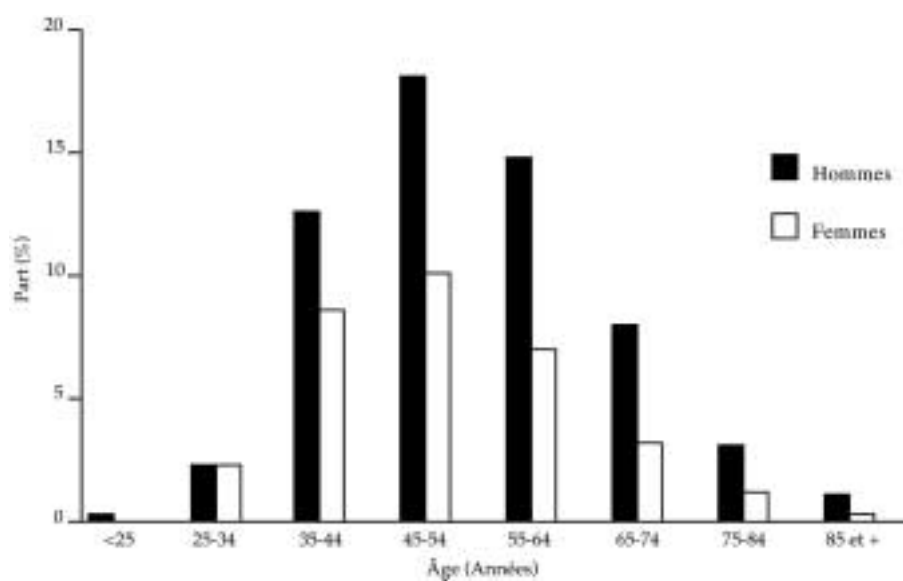
La mortalité globale liée à une consommation chronique d'alcool est élevée en France pour les populations de plus de 35 ans

À côté des morts violentes (accidents, suicides...), l'alcool représentait en France en 1998 la cause de 4,3 % de l'ensemble des décès, soit 23 000 décès : 51 % par cancers des voies aérodigestives supérieures, 38 % par cirrhoses et 11 % par « alcoolodépendance » (terme appartenant à la nomenclature utilisée dans la rédaction des certificats de décès). Ces décès directement dus à l'alcool se situaient en nombre au même niveau que le cancer du poumon, et étaient inférieurs aux décès par cardiopathie ischémique (45 000) ou par maladie vasculaire cérébrale (42 000). La mortalité est cinq fois plus élevée



Mortalité* liée à l'imprégnation éthylique chronique selon le sexe et l'âge (France, 1998)

* taux de décès pour 100 000 ; population de référence : recensement de 1990, deux sexes



Part (en %) des décès dus à l'imprégnation éthylique chronique dans la mortalité (hors morts violentes) selon l'âge et le sexe (France, 1998)

chez les hommes que chez les femmes. Toutefois, la mortalité par cirrhose est proportionnellement plus élevée chez les femmes, confirmant la susceptibilité féminine à cette pathologie.

La part des décès dus à l'imprégnation éthylique chronique varie selon les tranches d'âge chez les hommes et les femmes. Elle est maximale pour la tranche d'âge 45-54 ans. La mortalité due à l'alcoolisation a diminué entre 1980 et 1998 de 44 % chez les hommes et de 40 % chez les femmes. Alors que la mortalité toutes causes à l'âge actif est trois fois plus élevée chez les ouvriers et employés que chez les cadres supérieurs et les professions libérales, la mortalité due à l'alcoolisation est dix fois supérieure dans la première catégorie.